

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/JP05/002093

International filing date: 04 February 2005 (04.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-147023  
Filing date: 13 April 2004 (13.04.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 28 April 2005 (28.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

04.3.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

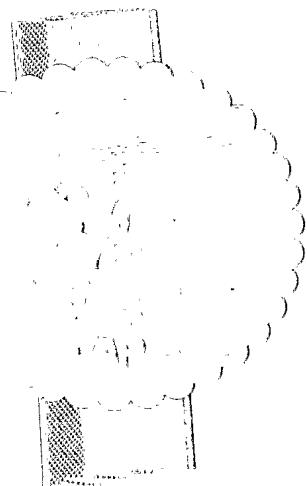
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2004年 4月13日

出願番号  
Application Number: 特願2004-147023

パリ条約による外国への出願に用いる優先権の主張の基礎となる出願の国コードと出願番号  
The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is

出願人  
Applicant(s): 株式会社エーピーアイ コーポレーション

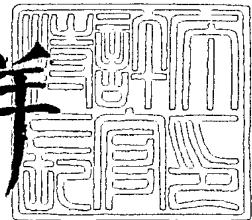


2005年 4月15日

特許長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川

洋



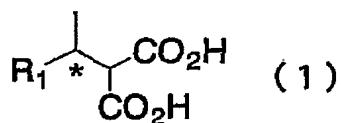
【書類名】 特許願  
【整理番号】 AP3210  
【提出日】 平成16年 4月13日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 株式会社三菱化学  
科学技術研究センター内  
【氏名】 上原 久俊  
【特許出願人】  
【識別番号】 396020464  
【氏名又は名称】 株式会社エーピーアイコーポレーション  
【代理人】  
【識別番号】 100066304  
【氏名又は名称】 高宮城 勝  
【電話番号】 06-6201-2411  
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 047821  
【納付金額】 16,000円  
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 960626

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

下記一般式(1)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は炭素数3～5のアルキル基を示す。また、\*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性1-メチルアルキルマロン酸。

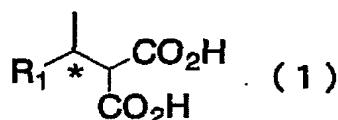
【請求項2】

R<sup>1</sup>がn-プロピル基又はn-ブチル基である請求項1に記載の光学活性1-メチルアルキルマロン酸。

【請求項3】

下記一般式(1)

【化2】



(式中、R<sup>1</sup>は炭素数3～5のアルキル基を示す。また、\*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性1-メチルアルキルマロン酸を結晶化及び／又は再結晶により光学純度を99%e.e以上にすることを特徴とする光学活性1-メチルアルキルマロン酸の製造方法。

【請求項4】

下記一般式(2)

【化3】



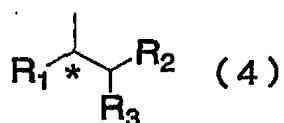
(式中、R<sup>1</sup>は炭素数3～5のアルキル基を示す。また、\*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性アルコールを脱離基へと変換し、下記一般式(3)

【化4】



(式中、R<sup>1</sup>は前記と同義であり、Xはハロゲン原子又はスルホニルオキシ基を示す。また、\*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性化合物を得た後、塩基存在下、炭素求核剤と反応させ、下記一般式(4)

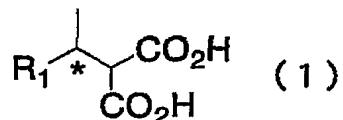
【化5】



(式中、R<sup>1</sup>は前記と同義であり、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、エステル基、カルボキシル基又はシアノ基を示す。ここで、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は一体となって環状構造を形成して

もよい。また、\*は不斉炭素を示す。) で表される光学活性化合物とした後、加水分解することを特徴とする下記一般式(1)

【化6】

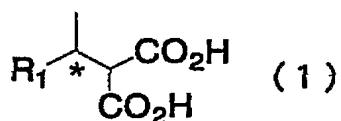


(式中、R<sup>1</sup>は前記と同義であり、\*は不斉炭素を示す。) で表される光学活性1-メチルアルキルマロン酸の製造方法。

【請求項5】

下記一般式(1)

【化7】



(式中、R<sup>1</sup>は炭素数3～5のアルキル基を示す。また、\*は不斉炭素を示す。) で表される光学活性1-メチルアルキルマロン酸を脱炭酸することを特徴とする下記一般式(5)

【化8】



(式中、R<sup>1</sup>は前記と同義であり、\*は不斉炭素を示す。) で表される光学活性3-メチルカルボン酸の製造方法。

**【書類名】明細書**

**【発明の名称】**光学活性1-メチルアルキルマロン酸及びその製造方法、並びに光学活性3-メチルカルボン酸の製造方法

**【技術分野】****【0001】**

本発明は、光学活性1-メチルアルキルマロン酸及びその製造方法、並びに光学活性3-メチルカルボン酸の製造方法に関する。光学活性1-メチルアルキルマロン酸は、医農薬中間体として有用な化合物であることが知られている。また、光学活性3-メチルカルボン酸も同様に医農薬中間体として有用な化合物であることが知られている。

**【背景技術】****【0002】**

光学活性1-メチルブチルマロン酸は、神経抑制作用を示すバルビツール酸誘導体の中間体として有用な化合物である（例えば、特許文献1参照。）。また、光学活性1-メチルアルキルマロン酸から合成可能な光学活性3-メチルヘキサン酸及び光学活性3-メチルヘプタン酸は、プロスタグランジン類等の医薬品中間体として使用されている（例えば、特許文献2参照。）。

**【0003】**

光学活性1-メチルアルキルマロン酸の合成前駆体と考えられる光学活性1-メチルブチルマロン酸エステルの合成法としては、シトロネロールから誘導する方法（例えば、特許文献1参照。）が知られているが、多段階かつ低収率である等の問題があった。また、光学活性1-メチルペンチルマロン酸エステルの合成法としては、不斉1,4付加反応で合成する方法（例えば、非特許文献1参照。）が知られているが、十分な光学純度が得られないため（最大50%ee）、実用的ではない。

**【0004】**

一方、光学活性1-メチルアルキルマロン酸より合成できる光学活性3-メチルヘキサン酸や光学活性3-メチルヘプタン酸の合成法として、不斉補助基を持つクロトン酸誘導体に対する有機銅試薬の付加反応（例えば、非特許文献2参照。）が知られている。しかし、この方法は高価な不斉補助基を分子内に導入する必要があり、また、廃液処理も問題となる有機銅試薬を当量用いる必要がある等、工業的に適した方法とはいえない。また、ラセミ化合物の光学分割（例えば、特許文献2参照。）も知られているが、分割では目的の立体配置を持つ化合物を最大でも50%しか取得できないため、効率が悪く、半量の望まない立体配置の化合物を廃棄するため環境負荷も大きい。また、シトロネル酸等から誘導する方法（例えば、特許文献3及び非特許文献3参照。）も知られているが、多段階かつ低収率である等の問題があった。

**【0005】**

また、本発明類似の方法として、光学活性1-メチルヘプチルマロン酸（例えば、非特許文献4参照。）、並びに放射性元素でラベルされた光学活性1-メチルプロピルマロン酸（例えば、非特許文献5参照。）の合成例が知られている。しかし、マロン酸エステルとの反応の際に長時間（12時間以上）を要すること、ジカルボン酸での再結晶の際に大量の溶媒を必要とする（50倍体積量）こと、脱炭酸反応において高温（180℃）を必要とすること等から、工業的実施において不利な点が多い。更にそれらの化合物の光学純度は旋光度のみで報告されており、正確な光学純度は不明であるという問題も残っている。

**【0006】**

また、過度の高温を必要としない脱炭酸法も知られている（例えば、非特許文献6参照。）が、詳細な実施方法は不明である上、後処理において大量の硫酸、蟻酸を中和する必要があり、必ずしも工業的に簡便であるとはいえない。

【特許文献1】 国際公開第00/24358号パンフレット

【特許文献2】 特開昭62-265279号公報

【特許文献3】 米国特許第5136020号

- 【非特許文献1】 Tetrahedron Asym., 2001, 12, 115  
 1.  
 【非特許文献2】 Helvetica Chimica Acta., 1985, 68, 212.  
 【非特許文献3】 Tetrahedron, 1977, 33, 289.  
 【非特許文献4】 Nouveau Journal de Chimie, 1985,  
 , 9, 557.  
 【非特許文献5】 J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 7344.  
 【非特許文献6】 Org. Lett., 2002, 4, 1571.

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0007】

本発明は、光学活性1-メチルアルキルマロン酸及び光学活性3-メチルカルボン酸を高い光学純度で得ることことができる安価かつ効率的な工業的製造方法を提供することを目的とする。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0008】

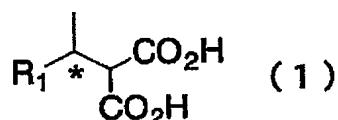
本発明者が、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、光学活性アルコールを脱離基に変換した後、炭素求核剤と処理することで、高い光学純度を維持したまま置換反応を行うことができ、得られた光学活性化合物を加水分解の後、再結晶することで、光学活性1-メチルアルキルマロン酸を高い光学純度で効率的に製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。また、光学活性3-メチルカルボン酸についてもジカルボン酸の脱炭酸により、光学純度を維持したまま工業的に製造することができる。

## 【0009】

即ち、本発明の要旨は、

(I) 下記一般式(1)

## 【化1】

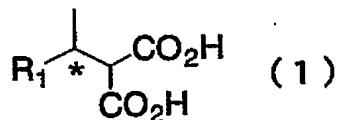


(式中、R<sup>1</sup>は炭素数3～5のアルキル基を示す。また、\*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性1-メチルアルキルマロン酸、

(II) R<sup>1</sup>がn-プロピル基又はn-ブチル基である(I)に記載の光学活性1-メチルアルキルマロン酸、

(III) 下記一般式(1)

## 【化2】



(式中、R<sup>1</sup>は炭素数3～5のアルキル基を示す。また、\*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性1-メチルアルキルマロン酸を結晶化及び/又は再結晶により光学純度を99%以上にすることを特徴とする光学活性1-メチルアルキルマロン酸の製造方法、

(IV) 下記一般式(2)

## 【化3】



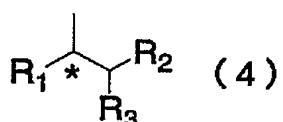
(式中、R<sup>1</sup>は炭素数3～5のアルキル基を示す。また、\*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性アルコールを脱離基へと変換し、下記一般式(3)

【化4】



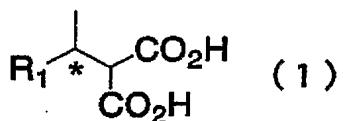
(式中、R<sup>1</sup>は前記と同義であり、Xはハロゲン原子又はスルホニルオキシ基を示す。また、\*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性化合物を得た後、塩基存在下、炭素求核剤と反応させ、下記一般式(4)

【化5】



(式中、R<sup>1</sup>は前記と同義であり、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、エステル基、カルボキシル基又はシアノ基を示す。ここで、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は一体となって環状構造を形成してもよい。また、\*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性化合物とした後、加水分解することを特徴とする下記一般式(1)

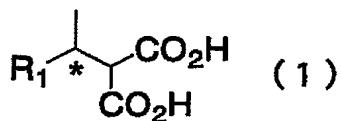
【化6】



(式中、R<sup>1</sup>は前記と同義であり、\*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性1-メチルアルキルマロン酸の製造方法、

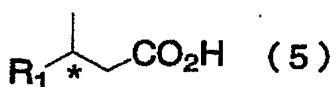
(V) 下記一般式(1)

【化7】



(式中、R<sup>1</sup>は炭素数3～5のアルキル基を示す。また、\*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性1-メチルアルキルマロン酸を脱炭酸することを特徴とする下記一般式(5)

【化8】



(式中、R<sup>1</sup>は前記と同義であり、\*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性3-メチルカルボン酸の製造方法、に関する。

【発明の効果】

【0010】

本発明によれば、安価かつ効率のよい工業的製造方法で、医農薬中間体として有用な化合物な光学活性1-メチルアルキルマロン酸及び光学活性3-メチルカルボン酸を高い光学純度で得ることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

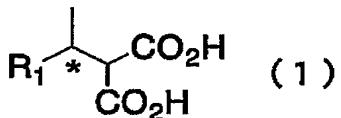
【0011】

以下、本発明を詳細に説明する。

### 1. 光学活性1-メチルアルキルマロン酸

本発明の光学活性1-メチルアルキルマロン酸は、下記一般式(1)

【化9】



で表される化合物である。

【0012】

上記一般式(1)において、R<sup>1</sup>は炭素数3～5のn-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、イソプロピル、イソブチル基、イソアミル基、シクロペンチル基等の直鎖、分岐又は環状のアルキル基である。これらのうち好ましくはn-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル、イソプロピル基、イソブチル基であり、更に好ましくはn-プロピル基又はn-ブチル基である。

【0013】

また、\*は不斉炭素を示し、R体及びS体のいずれでもよく、好ましくはR体であり、その光学純度は通常80%ee以上、好ましくは95%ee以上であり、特に医薬原体又は中間体として用いる場合、高い光学純度が要求されるため、更に好ましくは99%ee以上である。

【0014】

### 2. 光学活性1-メチルアルキルマロン酸の製造方法

本発明の光学活性1-メチルアルキルマロン酸は、下記一般式(2)

【化10】



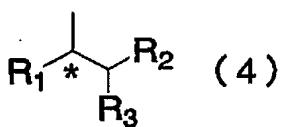
で表される光学活性アルコールを脱離基へと変換し、下記一般式(3)

【化11】



で表される光学活性化合物を得た後、炭素求核剤と反応させて得られる下記一般式(4)

【化12】



で表される光学活性化合物を、加水分解することで製造される。

【0015】

上記一般式(4)において、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、エステル基、カルボキシル基又はシアノ基であり、好ましくはエステル基である。ここで、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は一体となって、5-(1-メチルアルキル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン等の環状構造を形成してもよい。

【0016】

該エステル基のアルコール成分としては反応に悪影響を与えない基であれば特に限定さ

れないが、好ましくはメチルアルコール、エチルアルコール、n-ブチルアルコール、イソプロピルアルコール、シクロヘキシリアルコール等の直鎖、分岐又は環状のアルキルアルコール；フェノール、ナフチルアルコール等のアリールアルコールであり、更に好ましくはメチルアルコール又はエチルアルコールである。

#### 【0017】

上記一般式(3)において、Xは塩素、臭素、ヨウ素のハロゲン原子；メシルオキシ基、トシルオキシ基、ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、クロロメシルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基であり、好ましくはメシルオキシ基、トシルオキシ基、ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、クロロメシルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基であり、更に好ましくはメシルオキシ基又はトシルオキシ基である。

#### 【0018】

上記一般式(1)～(5)において、\*は不斉炭素を示し、R体及びS体のいずれでもよく、好ましくはR体であり、その光学純度は通常80%ee以上、好ましくは95%ee以上、更に好ましくは99%ee以上である。

#### 【0019】

原料として用いる光学活性アルコールは、対応するケトンの不斉還元、リバーゼによる分割等を含む不斉反応により、公知の方法で任意に合成することができる。

#### 【0020】

上記一般式(2)で表される光学活性アルコールを脱離基へと変換する方法としては、水酸基のスルホニル化やハロゲン化が挙げられる。

水酸基のスルホニル化法としては、メシルクロライド、メシル酸無水物等のメシル化剤；トシルクロライド、トシル酸無水物等のトシル化剤；トリフルオロメタンスルホン酸無水物等のトリフレート化剤；等を用いる方法が挙げられる。

また、水酸基のハロゲン化法としては、塩化チオニル、塩化オギザリル等の塩素化剤；三臭化りん等の臭素化剤；ヨウ素-トリフェニルホスフィン等のヨウ素化剤を用いて直接的にハロゲン化をする方法、若しくは水酸基をメシレート等の脱離基に変換した後、塩化ナトリウム、臭化カリウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウムのようなハロゲン化剤を用いる方法が挙げられる。

#### 【0021】

この際、光学活性アルコールの光学純度が低下しない方法が有効であり、不斉炭素上の置換反応を必要としないスルホニル化が好ましい。好ましい脱離基として、メシル基、トシル基、ニトロベンゼンスルホニル基、クロロメシル基、トリフルオロメタンスルホニル基が挙げられ、更に好ましくは工業的に安価に導入できるメシル基又はトシル基である。

#### 【0022】

上記反応において使用されるスルホニル化剤、ハロゲン化剤の量は、基質に対して1～10当量、好ましくは1～2当量である。

#### 【0023】

用いられる溶媒としては、エチルエーテル、プロピルエーテル、ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶媒；アセトニトリル等のニトリル系溶媒；等が挙げられる。これらから選ばれる複数の溶媒を任意の割合に混合して用いてもよい。好ましい溶媒として、安価で回収も容易なジクロロメタン、酢酸エチル、トルエンが挙げられる。

また、溶媒の使用量としては、任意の量の溶媒を用いることができるが、通常は原料基質に対して2～50倍体積量、好ましくは3～10倍体積量である。

#### 【0024】

上記反応において、塩基を共存させることが好ましい。用いられる塩基としては、トリ

エチル・アミンやピリジン等の有機塩基；水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられ、好ましくは有機塩基であり、更に好ましくはトリエチルアミン、ピリジンである。

用いる塩基の当量は、通常副生する酸を中和するために必要な量であり、基質に対して1～10当量、好ましくは1～2当量であるが、塩基を溶媒として用いてもよい。

#### 【0025】

反応温度は通常-20～100℃であり、導入する脱離基及び／又は反応条件により最適点は異なる。特に好ましいメシル基またはトシル基の場合、好ましくは0～20℃である。

反応時間は、10分～10時間の範囲で行うことが、製造コストを抑える観点からも好ましく、更に好ましくは10分～1時間である。

#### 【0026】

上記反応で得られる一般式(3)で表される光学活性化合物は、炭素求核剤と反応させるにあたり、蒸留及び／又は抽出等の方法で精製単離することが好ましい。

#### 【0027】

上記反応で用いられる炭素求核剤としては、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>がそれぞれ独立して、エステル基であるマロン酸エステル、カルボキシル基であるマロン酸、シアノ基であるマロノニトリル、マロン酸モノエステル、シアノ酢酸、シアノ酢酸エステル、メルドラム酸が挙げられ、好ましくはマロン酸エステル、マロノニトリル、シアノ酢酸エステルであり、更に好ましくは工業的に安価かつ加水分解の容易なマロン酸エステルである。

#### 【0028】

該エステルのアルコール成分としては、反応に悪影響を与えない基であれば特に限定されないが、好ましくはメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、シクロヘキシルアルコール等の直鎖、分岐又は環状のアルキルアルコール；フェノール、ナフチルアルコール等のアリールアルコールであり、更に好ましくはメチルアルコール又はエチルアルコールである。

用いる炭素求核剤の量は、通常基質に対して1～10当量であるが、同じ炭素求核剤に2分子の基質が反応したジアルキル体の生成を抑制するため、基質より過剰に用いることが好ましく、基質に対して1～3当量、更に好ましくは1.2～2.0当量である。

#### 【0029】

上記反応において、用いられる塩基としては、水素化ナトリウム、水素化リチウム等の水素化金属化合物；リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド化合物；n-ブチルリチウム、イソプロピルマグネシウムブロミド等の有機金属化合物；ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属；カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブロトキシド等の金属アルコキシド；水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基；等が挙げられ、好ましくは水素化金属化合物、アルカリ金属及び金属アルコキシドであり、更に好ましくは水素化ナトリウム、ナトリウム及びナトリウムメトキシドである。

用いる塩基の当量は、基質に対して1～10当量、好ましくは1～3当量である。

#### 【0030】

用いられる溶媒としては、ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ヘキサン、トルエン等の炭化水素系溶媒；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶媒；ジメチルスルホキシド；等が挙げられる。これらから選ばれる複数の溶媒を任意の割合に混合して用いてもよい。好ましい溶媒として、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、トルエンが挙げられる。

また、溶媒の使用量は、任意の量を用いることができ、通常は原料基質に対して0.5～2.0倍体積量であるが、円滑に反応が進行するのであれば、より少ない方が反応速度を速めるため好ましく1～8倍体積量、更に好ましくは2～4倍体積量である。

**【0031】**

反応温度は、通常0～100℃であり、脱離基、炭素求核剤の種類や反応条件により最適点は異なる。ラセミ化抑制のため、反応時間が長くなり過ぎない範囲でかつ低い温度が好ましく、特に好ましいメシル基又はトシリ基を有する上記一般式(3)とマロン酸エステルとの反応の場合、好ましくは30～100℃であり、更に好ましくは50～80℃である。

**【0032】**

反応時間は、脱離基、炭素求核剤の種類や反応条件に大きく依存するが、10分～10時間の範囲で行なうことが、製造コストを抑える観点からも好ましい。但し、反応時間を短縮するために高温等の過激な反応条件を用いると、生成物の光学純度が低下するため、反応時間、温度、溶媒等の適切な条件を選択する必要がある。

**【0033】**

上記で得られる一般式(4)で表される光学活性化合物は、上記一般式(1)で表される光学活性1-メチルアルキルマロン酸へと変換するにあたり、蒸留及び／又は抽出等の方法で精製単離することが好ましい。

**【0034】**

光学活性1-メチルアルキルマロン酸へと変換する方法は、酸処理、アルカリ処理等でエステル基及び／又はシアノ基をカルボキシル基に変換する方法等が挙げられ、シアノ基をエステル基に変換した後加水分解をする等の段階的手法で行ってもよいが、含水溶媒中单段階で行なう方が工程数を削減できるので好ましい。

**【0035】**

上記反応で用いられる試薬は、硫酸、塩酸等の鉱酸；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基；1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ナトリウムメトキシド等の有機塩基；等が挙げられる。好ましくは工業的に安価に使用できる水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、硫酸、塩酸である。

**【0036】**

用いられる溶媒としては、プロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；ヘキサン、トルエン等の炭化水素系溶媒；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶媒；蟻酸、酢酸等の有機酸系溶媒；ジメチルスルホキシド；水；等が挙げられる。これらから選ばれる複数の溶媒を任意の割合に混合して用いてもよい。加水分解を行うため、水又は水と混和する溶媒と水の混合溶媒系が好ましく、水と混和する溶媒として、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸が挙げられ、特に好ましくはメタノール又はエタノールと水の混合溶媒系である。

また、溶媒の使用量としては、任意の量の溶媒を用いることができるが、通常は原料基質に対して1～20倍体積量、好ましくは2～8倍体積量である。

**【0037】**

上記一般式(1)で表される光学活性1-メチルアルキルマロン酸は結晶性のよい化合物であり、光学純度が十分でない場合には、結晶化及び／又は再結晶により光学純度を高めることが好ましい。結晶化及び／又は再結晶後の光学純度は、好ましくは95%ee以上であり、特に医薬原体又は中間体として用いる場合、高い光学純度が要求されるため、更に好ましくは99%ee以上である。

**【0038】**

用いられる溶媒としては、プロピルエーテル、メチルブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒；ジメチルホルムアミド、N

一メチルピロリドン等のアミド系溶媒；ジメチルスルホキシド；水；等が挙げられる。これらから選ばれる複数の溶媒を任意の割合に混合して用いてもよい。好ましくは安価でかつ結晶の乾燥も容易なプロピルエーテル、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン、酢酸エチルであり、更に好ましくは引火点が比較的高く工業的に扱い易いヘプタン、トルエン、酢酸エチルである。

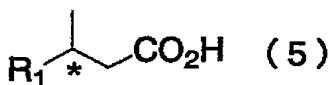
また、溶媒は任意の量を用いることができ、通常は原料基質に対して1～50倍体積量であるが、溶媒量は結晶化のスケールや溶媒コストに関わるため結晶化の目的を達成できる範囲で極力少ない方がよく、好ましくは1～20倍体積量、更に好ましくは1～10倍体積量である。

#### 【0039】

#### 3. 光学活性3-メチルカルボン酸の製造方法

本発明の製造方法において、下記一般式(5)

#### 【化12】



で表される光学活性3-メチルカルボン酸は、上記一般式(1)で表される光学活性1-メチルアルキルマロン酸を脱炭酸することにより製造される。

#### 【0040】

上記脱炭酸反応は、添加剤存在下に加熱してもよいし、無溶媒で高温に加熱して行ってもよいが、工業的実施の容易さより添加剤を加えて反応温度を低く抑えることが好ましい。

#### 【0041】

上記反応で用いられる添加剤は、硫酸、塩酸等の鉱酸；塩化ナトリウム、塩化リチウム等の無機塩；シアノ化ナトリウム、シアノ化銅等のシアノ化物；塩化銅、塩化鉄等の重金属塩；酸化銅、酸化銀等の重金属酸化物；等が挙げられ、これらを任意の割合に混合して用いてもよい。好ましくは重金属塩、重金属酸化物であり、更に好ましくは酸化銅である。

用いる添加剤の量は、通常基質に対して0.01%～50%であるが、急激な二酸化炭素の発生を避けるため必要最低限度に抑えることが好ましく、好ましくは0.01～5%であり、更に好ましくは0.01～2%であり、特に好ましくは0.01～0.5%である。

#### 【0042】

用いられる溶媒としては、ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；四塩化炭素、ジクロロベンゼン等のハロゲン系溶媒；ブタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶媒；巒酸、酢酸等の有機酸系溶媒；ジメチルスルホキシド；水；等が挙げられる。これらから選ばれる複数の溶媒を任意の割合に混合して用いてもよい。高極性の基質や添加剤を溶解するために極性の高いアセトニトリル、ジメチルスルホキシド、酢酸、水等が好ましい。

また、溶媒の使用量としては、任意の量の溶媒を用いることができるが、通常は原料基質に対して1～20倍体積量、好ましくは2～8倍体積量である。

#### 【0043】

反応温度は通常30～200℃であり、添加剤の有無、使用する添加剤等の反応条件により必要な温度は異なる。工業的観点から過度の高温反応は装置上の制約を受け実施困難であるとともに、昇温、冷却に長時間を要するため望ましくなく、好ましくは30～150℃であり、更に好ましくは30～100℃であり、特に好ましくは30～80℃である。

## 【実施例】

## 【0044】

以下、本発明を実施例により更に詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

## 【0045】

## (実施例1) (S)-2-メタンスルホニルオキシペンタンの合成

200m1の3つ口フラスコに、(S)-2-ペンタノール4.14g(47.0mmol, 99.1%ee)とトリエチルアミン9.8m1(71mmol)、ジクロロメタン41m1を仕込んだ。この混合液を氷冷し、メタンスルホニルクロリド4.36m1(56.4mmol)を滴下した。その後30分攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液40m1と水20m1を添加して反応を停止させた。混合物をジエチルエーテル80m1で抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液20m1と飽和食塩水20m1で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去し、粗(S)-2-メタンスルホニルオキシベンタン8.5gを得、更に精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(t, J=6.9Hz, 3H), 1.19(d, J=6.1Hz, 3H), 1.18-1.50(m, 5H), 3.77-3.85(m, 1H).

## 【0046】

## (実施例2) (R)-(1-メチルブチル)マロン酸ジエチルの合成

実施例1で得られた粗(S)-2-メタンスルホニルオキシベンタン8.5gとマロン酸ジエチル14.2g(88mmol)、DMF22m1を200m1のナス型フラスコに仕込んだ。この混合液を氷冷し、60%水素化ナトリウム(油性)3.5g(88mmol)を添加した。その後60℃で5時間、80℃で3時間反応させた後、室温にて飽和塩化アンモニウム水溶液40m1と水10m1を添加して反応を停止させた。混合物を酢酸エチル100m1で抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液20m1、水20m1、飽和食塩水20m1で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(R)-(1-メチルブチル)マロン酸ジエチルを7.77g(無色油状物質、33.8mmol、収率72%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95(t, J=7.2Hz, 3H), 1.42(d, J=6.3Hz, 3H), 1.34-1.50(m, 2H), 1.50-1.63(m, 1H), 1.67-1.77(m, 1H), 3.00(s, 3H), 4.77-4.86(m, 1H).

## 【0047】

## (実施例3) (R)-(1-メチルブチル)マロン酸の合成

実施例2で得られた(R)-(1-メチルブチル)マロン酸ジエチル7.77g(33.5mmol)と25%水酸化ナトリウム水溶液16.1g(100mmol)、エタノール3.9m1、水15.4m1を200m1のナス型フラスコに仕込んだ。この混合液を60℃で1.5時間反応させた後、室温にて濃塩酸9m1を添加して酸性にした。混合液に食塩を加え飽和させた後、酢酸エチル100m1で抽出した。水層を酢酸エチル50m1で再抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を留去後、ヘキサン58m1と酢酸エチル5.8m1から再結晶し、(R)-(1-メチルブチル)マロン酸を4.73g(白色板状結晶、27.1mmol、収率81%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89(t, J=6.9Hz, 3H), 0.99(d, J=6.6Hz, 3H), 1.27(t, J=7.1Hz, 6H), 1.5-1.45(m, 4H), 2.20-2.31(m, 1H), 3.22(d, J=8.1Hz, 1H), 4.19(q, J=7.1Hz, 4H).

## 【0048】

## (実施例4) (R)-3-メチルヘキサン酸の合成

実施例3で得られた(R)-(1-メチルブチル)マロン酸4.56g(26.2mmol)を50m1のナス型フラスコに仕込み、180℃に昇温した。気体の発生が止まっ

てから更に10分間攪拌した後、室温に冷却した。得られた粗生成物を減圧蒸留し、(R)-3-メチルヘキサン酸を2.05g（無色油状物質、沸点77°C/3mmHg、15.7mmol、収率60%）得た。キラル分析の結果、光学純度は99.2%eeであった(Supelco, β-DEX120, inj. 250°C, FID 250°C, Det. 250°C, Oven 130°C)。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, J=7.1Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.16-1.44 (m, 4H), 1.91-2.05 (m, 1H), 2.15 (dd, J=14.9, 8.1Hz, 1H), 2.35 (dd, J=14.9, 5.8Hz, 1H), 11.0 (brs, 1H).

#### 【0049】

(比較例1) (R)-3-メチルヘキサン酸の合成

実施例3において再結晶前の(R)-(1-メチルブチル)マロン酸68mg(0.33mmol)を取り出し、180°Cに昇温した。得られた粗(R)-3-メチルヘキサン酸のキラル分析の結果、光学純度は97.3%eeであった。

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0050】

本発明によれば、安価かつ効率のよい工業的製造方法で、医農薬中間体として有用な化合物な光学活性1-メチルアルキルマロン酸及び光学活性3-メチルカルボン酸を高光学活性で得ることができる。

【書類名】要約書

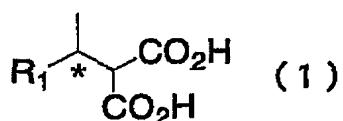
【要約】

【課題】 光学活性1-メチルアルキルマロン酸及び光学活性3-メチルカルボン酸及び光学活性3-メチルカルボン酸の安価かつ効率のよい工業的製造方法の提供。

【解決手段】

一般式 (1)

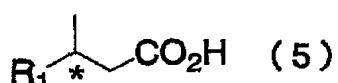
【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は炭素数3～5のアルキル基を示す。また、\*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性1-メチルアルキルマロン酸は、光学活性アルコールのアルコール部分の脱離基への変換、塩基存在下炭素求核剤との反応後、加水分解することで高い光学純度で得ることができる。

一般式 (5)

【化2】



(式中、R<sup>1</sup>は前記と同義であり、\*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性3-メチルカルボン酸は、上記一般式(1)を脱炭酸することにより得ることができる。

【選択図】 なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願2004-147023
受付番号	20400720141
書類名	特許願
担当官	小松 清 1905
作成日	平成16年 7月23日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

## 【特許出願人】

【識別番号】 396020464

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区平野町二丁目4番9号

【氏名又は名称】 株式会社エーピーアイ コーポレーション

## 【代理人】

【識別番号】 100066304

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区平野町二丁目4番9号 大和  
平野町ビル 株式会社エーピーアイ コーポレー  
ション内

【氏名又は名称】 高宮城 勝

特願 2004-147023

出願人履歴情報

識別番号 [396020464]

1. 変更年月日 2002年10月 8日

[変更理由] 名称変更

住所 大阪府大阪市中央区平野町二丁目4番9号  
氏名 株式会社エーピーアイ コーポレーション